

New yeast extract active at the dermo-epidermal junction, useful as anti-aging treatment for the skin

Patent Number : FR2797186

International patents classification : A61K-035/00 A61K-035/72 A61K-006/00 A61K-007/48 C12N-001/06 C12N-001/14 C12N-001/16 C12R-001:865

• Abstract :

FR2797186 A NOVELTY - Cosmetic compositions comprising a yeast active extract, are new.

DETAILED DESCRIPTION - An INDEPENDENT CLAIM is also included for the extraction of the active material from yeast, preferably *Saccharomyces cerevisiae* comprising:

- (1) dissolving yeasts in a slightly basic medium at a concentration of at least 20%, and stirred for 8 - 52 hours to hydrolyze the proteins;
- (2) filtering the mixture to separate the soluble from the insoluble;
- (3) washing to separate the active fraction from salts;
- (4) concentrating the active fraction; and
- (5) sterilizing filtration to produce a dry material content of 10 -200 g/liter, a total sugars content of 10 -100 g/liter and is of pH 4.0 - 10.0.

ACTIVITY - Anti-aging; dermatological.

Volunteers applied the composition to the area around the eyes for 28 days, and the change in the cutaneous microrelief was noted and compared with changes when a placebo was applied. There was a 20% decrease in the complexity of the microrelief and a smoothing was observed in 80% of cases..

MECHANISM OF ACTION - The product combats skin degradation and improves the dermo-epidermal junction by aiding synthesis of anchoring molecules such as integrins, fibronectin, and collagens IV and VII.

USE - Anti-aging skin treatment to combat wrinkles. (Dwg.0/8)

• Publication data :

Patent Family : FR2797186 A1 20010209 DW2001-23 A61K-035/72 15p * AP: 1999FR-0010152 19990802

US6531132 B1 20030311 DW2003-21 A61K-035/00

AP: 2000US-0630611 20000802

Priority n° : 1999FR-0010152 19990802

Covered countries : 2

Publications count : 2

• Patentee & Inventor(s) :

Patent assignee : (SILA-) SILAB SOC IND LIMOUSINE APPL BIOLOGIQUE

Inventor(s) : PAUFIQUE JJ; PAUFIQUE J

• Accession codes :

Accession N° : 2001-220021 [23]

Sec. Acc. n° CPI : C2001-065817

• Derwent codes :

Manual code : CPI: B04-F09 B04-F09C
B04-N03 B14-N17 B14-R01 B14-S08 D05-
C13 D08-B09A

Derwent Classes : B04 D16 D21

Compound Numbers : RA00GT-K
RA00GT-U RA00H3-K RA00H3-U

• Update codes :

Basic update code :2001-23

Equiv. update code :2003-21

Others :

Keyword Index Terms [1] 200757-0-0-0-CL; 200757-0-0-0-USE;
184616-0-0-0-CL; 184616-0-0-0-USE

UP4 2001-04

UE4 2003-03

BEST AVAILABLE COPY

THIS PAGE BLANK (USPTO)

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①⑪ N° de publication :

2 797 186

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②① N° d'enregistrement national :

99 10152

⑤① Int Cl⁷ : A 61 K 35/72, A 61 K 7/48, C 12 N 1/06, 1/16 //
(A 61 K 35/72, C 12 R 1:865)

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 02.08.99.

③⑩ Priorité :

⑦① Demandeur(s) : SOCIÉTÉ INDUSTRIELLE LIMOUSINE D'APPLICATION BIOLOGIQUE SILAB Société anonyme — FR.

⑦② Inventeur(s) : PAUFIQUE JEAN JACQUES.

④③ Date de mise à la disposition du public de la demande : 09.02.01 Bulletin 01/06.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du présent fascicule*

⑥⑩ Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : CABINET THEBAULT SA.

⑤④ PROCÉDE D'EXTRACTION D'UN PRINCIPE ACTIF A PARTIR DE LEVURES, NOTAMMENT POUR LE TRAITEMENT DES RIDES, PRINCIPE ACTIF OBTENU, COMPOSITIONS COSMÉTIQUES ET TRAITEMENT ADAPTÉS.

⑤⑦ - L'objet de l'invention est un procédé d'extraction d'un principe actif en vue de lutter contre la dégradation de la jonction dermo-épidermique pour améliorer l'état de surface de la peau, caractérisé en ce que l'on réalise les étapes suivantes:

- on solubilise des levures en milieu aqueux légèrement basique à raison d'au moins 20 %,
- hydrolyse des protéines en milieu basique,
- agitation de 8 à 52 heures,
- première filtration afin de séparer les phases soluble et insoluble,
- lavage contre eau afin de purifier la fraction active des sels,
- concentrations et filtrations successives afin de concentrer la préparation en fraction active, et
- filtration stérilisante.

L'invention couvre aussi la composition et le traitement pour lutter contre la dégradation de la peau.

FR 2 797 186 - A1



**PROCEDE D'EXTRACTION D'UN PRINCIPE ACTIF A PARTIR DE
LEVURES, NOTAMMENT POUR LE TRAITEMENT DES RIDES, PRINCIPE ACTIF
OBTENU, COMPOSITIONS COSMETIQUES ET TRAITEMENT ADAPTES**

La présente invention concerne un procédé d'extraction d'un principe actif à partir d'au moins une levure en vue d'un traitement contre le vieillissement de la peau et notamment pour lutter contre l'apparition des rides.

5 L'invention couvre aussi le principe actif obtenu, les compositions cosmétiques qui l'intègrent ainsi que le traitement envisagé avec ce principe actif.

Il existe une zone dite jonction dermo-épidermique qui constitue une interface entre le derme et l'épiderme.

10 Cette région est très complexe et assure plusieurs fonctions élaborées qui se trouvent concernées lors de divers processus biologiques comme la réparation tissulaire, l'attachement ou la différenciation des cellules épidermiques.

En effet, la jonction dermo-épidermique favorise les échanges du derme
15 vers l'épiderme, et participe activement à la communication épidermique.

Cette jonction dermo-épidermique joue aussi un rôle très important dans la cohésion "mécanique" entre le derme et l'épiderme, ceci grâce à des molécules spécifiques d'ancrage notamment :

- les collagènes IV et VII
- 20 - les intégrines,
- la fibronectine,

En effet, la jonction dermo-épidermique comprend essentiellement la membrane basale épidermique, les fibrilles d'ancrage et les hémidesmosomes. Or cette membrane basale présente une résistance mécanique élevée, due notamment à la polymérisation de cette protéine fibreuse qu'est le collagène
5 IV, présente sous forme de dimères et de tétramères.

Le collagène VII quant à lui est le composant majeur des fibrilles d'ancrage. Le collagène VII peut se lier aux extrémités N-terminales du collagène IV et de la fibronectine pour former un réseau.

Les intégrines sont des glycoprotéines de surface constituées de deux
10 sous-unités α et β . Ces intégrines sont spécifiques en fonction du type cellulaire qui les expriment. Les cellules en culture expriment notamment les intégrines $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_3\beta_1$ et $\alpha_5\beta_1$.

Les intégrines $\alpha_2\beta_1$, exprimées par les kératinocytes et les fibroblastes représentent des récepteurs cellulaires pour les collagènes de type IV ainsi que
15 la fibronectine. Ces intégrines jouent un rôle important dans le maintien de l'organisation spatiale de la jonction dermo-épidermique et dans ses phénomènes de réparation/cicatrisation.

De la qualité des ancrages et donc des liaisons à la jonction dermo-épidermique dépend l'état de surface de la peau.

20 En effet, si la jonction dermo-épidermique est forte, avec des plis assurant une excellente cohésion entre derme et épiderme, la peau est faiblement ridée, tandis que tout relâchement dû à une synthèse en plus faible quantité des molécules d'ancrage provoque un aplanissement de l'interface avec une perte de fermeté et de régularité de la surface de la peau.

25 Aussi la présente invention a pour but de proposer un principe actif qui permet de lutter contre les effets du vieillissement cutané par une action en profondeur, en stimulant la synthèse des molécules d'ancrage telles que les intégrines, la fibronectine et les collagènes IV et VII, ce qui favorise le maintien de la cohésion dermo-épidermique et la réparation tissulaire. De ce fait, la
30 profondeur des rides diminue et le microrelief de la peau est lissé.

L'invention a aussi pour objet le procédé d'extraction ainsi que les traitements cosmétiques qui consiste à appliquer ce principe actif dans une composition cosmétique.

Les différents tableaux de résultats et les vues au microscope sont
5 indiqués dans les figures qui représentent :

- figure 1, évaluation de l'expression des ARN messagers des molécules d'ancrage par rapport à un témoin,
- figure 2, évaluation de l'expression des intégrines,
- figure 3, effets du principe actif sur la migration des fibroblastes
- 10 - figures 4A, 4B et 4C, vues au microscope des effets du principe actif sur la migration des fibroblastes
- figure 5, résultats concernant la complexité du microrelief
- figure 6, résultats concernant la complexité de la surface,
- figure 7, résultats de l'évolution de la profondeur des rides, et
- 15 - figure 8, résultats de l'évolution du volume des rides.

Le principe actif selon la présente invention est maintenant décrit en commençant par son procédé d'extraction et ses caractéristiques, en montrant les effets obtenus sur les différents mécanismes intervenant à la jonction dermo-épidermique.

20 Le procédé d'extraction du principe actif selon la présente invention consiste à utiliser de la levure du type *Saccharomyces Cerevisiae*

Ce procédé comprend les étapes suivantes :

- solubilisation des levures en milieu aqueux légèrement basique à raison d'au moins 20% avec éventuellement l'ajout d'un alcool afin de favoriser la
- 25 solubilisation des levures,
- hydrolyse des protéines en milieu basique,
- agitation de 8 à 52 heures,
- première filtration afin de séparer les phases soluble et insoluble,
- lavage contre eau afin de purifier la fraction active,
- 30 - concentrations et filtrations successives afin d'augmenter la fraction active, et
- filtration stérilisante.

Le principe actif ainsi obtenu est caractérisé par les paramètres analytiques suivants :

- Taux de matière sèche : compris entre 10 g/l et 200 g/l plus particulièrement entre 10 et 100 g/l, principalement entre 20 et 50 g/l. Ce
5 taux est obtenu par passage à l'étuve à 105°C jusqu'à obtention d'un poids constant

- Sucres totaux : compris entre 10 g/l et 100 g/l, plus particulièrement entre 10 et 70 g/l, principalement entre 20 et 50 g/l.

La détermination des sucres totaux est réalisée selon la méthode de
10 DUBOIS. On ajoute au principe actif 400 µl de phénol à 5% et 2000 µl d'acide sulfurique.

La densité optique de la solution est ensuite lue au spectrophotomètre à 490 nm. On effectue la même expérience avec une gamme étalon allant de 25 à 100 µg/ml d'une solution mannose, glucose et galactose

15 - pH compris entre 4 et 10, plus particulièrement 6 à 7. Ce paramètre est mesuré par la méthode potentiométrique à température ambiante.

1/ EVALUATION DE L'EXPRESSION DES ARN MESSAGERS DES MOLECULES D'ANCRAGE

20 L'action du principe actif obtenu est étudiée sur des cultures de fibroblastes humains.

On incube ces fibroblastes pendant 72 heures à 37°C dans une atmosphère contenant 5% de CO₂, ceci en présence du produit.

A la fin de l'incubation, les cellules sont récupérées et les ARN totaux
25 sont extraits. Les ARN ont été reverse-transcrits et les ADN complémentaires obtenus ont été analysés par la technique polymérase chaîne.

Parallèlement, les ARNm de la β-actine sont également analysés dans les mêmes conditions expérimentales à titre de témoin. On mesure l'intensité des bandes des amplicons sur des gels d'agarose, à l'aide d'un analyseur
30 d'images.

Les résultats sont exprimés en pourcentage d'expression de l'ARN étudié pour chaque essai par rapport au témoin selon le ratio suivant :

$$\% \text{ARNm/témoin} = (\text{R.E./R.T.}) \times 100$$

R.E. = Intensité de la bande ARNm de la protéine testée / Intensité de la bande ARNm de la β -actine

5 R.T. = Intensité de la bande ARNm de la protéine témoin / Intensité de la bande ARNm de la β -actine

On obtient les résultats récapitulés dans le tableau de la figure 1, obtenus avec 2% de principe actif. On constate une augmentation de l'expression des ARNm des collagènes IV et VII et de la fibronectine dans les cultures de fibroblastes humains.

On constate que le principe actif induit la sécrétion de protéines d'ancrage de la jonction dermo-épidermique, notamment les collagènes IV et VII ainsi que la fibronectine.

15

2/ MESURE DE L'EXPRESSION MEMBRANAIRE DES INTEGRINES

On cherche à évaluer en cytométrie de flux, l'expression membranaire des intégrines $\alpha_2\beta_1$ sur des cultures de fibroblastes humain après 24 et 48 heures d'incubation en présence de 3% du principe actif.

20 Les cellules sont marquées par des anticorps monoclonaux dirigés spécifiquement contre les intégrines de type α_2 ou β_1 .

Ces anticorps sont marqués par un deuxième anticorps fluorescent marqué. Le niveau d'expression membranaire est déterminé par la mesure de fluorescence et analysé en cytométrie de flux.

25 Les résultats sont exprimés en pourcentage d'augmentation du nombre de sites fluorescents par rapport à un témoin non traité. Ils sont récapitulés dans le tableau de la figure 2.

On constate que 3% de principe actif favorise la synthèse des intégrines $\alpha_2\beta_1$ responsables de la cohésion de la jonction dermo-épidermique et des interactions cellulaires.

30

3/ EVALUATION DES EFFETS DU PRINCIPE ACTIF SUR LA MIGRATION DES FIBROBLASTES

On incube des fibroblastes humains dans un milieu de culture de fibroblastes auquel on additionne de la mitomycine C dont le rôle est de bloquer la division cellulaire en sorte de n'étudier que la capacité de ces cellules à migrer.

Ce test est conduit sur une culture monocouche de fibroblastes humains sur une lame de verre, couche dans laquelle on a effectué une coupure par exemple au scalpel, en sorte de générer une zone linéaire dans laquelle il n'y a plus de cellules.

Cette coupure au moment T0 est exempte de cellules.

On détermine au microscope l'évolution du nombre de cellules présentes dans la zone coupée, au cours du temps jusqu'à réparation.

Le principe actif est introduit dans le milieu de culture à des taux de 0,5%, 1% et 2%.

Les résultats des comptages sont indiqués dans le tableau de la figure 3, à T1 = 24, T2 = 48 et T3 = 72heures.

Les figures 4A, 4B et 4C montrent des vues au microscope de la zone coupée et de la densité croissante des cellules au cours du temps T0 à T3.

On note que le principe actif stimule la migration des fibroblastes. On constate que l'action du principe actif est immédiate même à faible taux.

4/ ETUDES DES EFFETS SUR DES VOLONTAIRES

Le test est conduit sur 15 volontaires, de sexe féminin et de 48 ans d'âge moyen. Ce test est réalisé avec une émulsion contenant 5 % de principe actif contre placebo.

On réalise des empreintes au niveau des deux pattes d'oie, c'est à dire la zone latérale extérieure autour de l'oeil qui comporte des rides et ridules engendrées par le plissement des yeux. Ces empreintes sont effectuées à J0 (début du test) et à 28 jours.

Les paramètres étudiés sur les rides sont les suivants :

- pour un effet lissant : complexité du microrelief cutané

- pour un effet anti-rides : - complexité de la surface,
- profondeur maximale de la ride (en mm), et
- volume de la ride (en mm³)

L'analyse statistique des données permet de déterminer l'effet
 5 significatif des variations obtenues. Le test utilisé est le test de Student sur
 données appariées.

On note par les différences suivantes les variations des différents
 paramètres du relief cutané dans les zones retenues traitées avec le principe
 actif Pr et avec le placebo Pl.

10 $\Delta r = Pr_{J28} - Pr_{J0}$

$\Delta l = Pl_{J28} - Pl_{J0}$

les variations entre les deux zones sont donc :

$\Delta r - \Delta l = (Pr_{J28} - Pr_{J0}) - (Pl_{J28} - Pl_{J0})$

15 A partir des moyennes, on utilise la formule suivante :

$$\Delta\% = \frac{(Pr_{J28} - Pr_{J0}) - (Pl_{J28} - Pl_{J0})}{(Pl_{J28} - Pl_{J0}) + Pr_{J0}} \times 100$$

20

les résultats concernant la complexité du microrelief sont récapitulés
 dans le tableau de la figure 5.

On constate une diminution de 20 % de la complexité du microrelief
 cutané. Cet effet lissant est observé chez 80 % des volontaires.

25 Les résultats concernant l'étude des rides est récapitulé dans les
 tableaux des figures 6, 7 et 8.

On constate une diminution de 38 % de la complexité de la surface. Cet
 effet a été observé sur 73 % des volontaires.

On constate une diminution de 21 % de la profondeur des rides. Cet
 30 effet a été observé sur 67 % des volontaires.

On constate enfin une diminution de 19 % du volume des rides sur 60%
 des volontaires.

Ainsi, le principe actif selon la présente invention améliore de façon très sensible les qualités de la jonction dermo-épidermique, ce qui a des effets significatifs sur l'état de surface de la peau.

Le principe actif peut être utilisé par introduction dans toute préparation
5 cosmétique, quelle que soit sa forme galénique, crème, émulsion, solution.

Afin de permettre de lutter contre les dégradations de l'état de surface de la peau, la présente invention propose une application d'un produit contenant une quantité de 2 à 7 % de principe actif sur les zones affectées, pendant des périodes de l'ordre de 28 jours.

REVENDEICATIONS

1. Procédé d'extraction d'un principe actif en vue de lutter contre la dégradation de la jonction dermo-épidermique pour améliorer l'état de surface de la peau, caractérisé en ce que l'on réalise les étapes suivantes :

- solubilisation des levures en milieu aqueux légèrement basique à raison
5 d'au moins 20 %,
- hydrolyse des protéines en milieu basique,
- agitation de 8 à 52 heures,
- première filtration afin de séparer les phases soluble et insoluble,
- lavage contre eau afin de purifier la fraction active des sels,
- 10 - concentrations et filtrations successives afin de concentrer la
préparation en fraction active, et
- filtration stérilisante.

2. Principe actif obtenu par le procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est obtenu à partir de levure de type *Saccharomyces*
15 *Cerevisiae* et en ce que :

- le taux de matière sèche est compris entre 10 et 200 g/l,
- la quantité de sucres totaux est comprise entre 10 et 100 g/l, et
- le pH est compris entre 4,0 et 10,0.

3. Principe actif obtenu par le procédé selon la revendication 1,
20 caractérisé en ce que :

- le taux de matière sèche est compris entre 10 et 100 g/l,
- la quantité de sucres totaux est comprise entre 10 et 70 g/l,
- le pH est compris entre 6,0 et 7,0.

4. Principe actif obtenu par le procédé selon la revendication 1,
25 caractérisé en ce que :

- le taux de matière sèche est compris entre 20 et 50 g/l,
- la quantité de sucres totaux est comprise entre 20 et 50 g/l,
- le pH est compris entre 6,0 et 7,0.

5. Composition cosmétique mettant en œuvre le principe actif selon la revendication 2, 3 ou 4 extrait selon le procédé de la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de crème, d'émulsion ou de solution.

- 5 6. Traitement cosmétologique pour lutter contre la dégradation de l'état de la peau en améliorant les qualités de la jonction dermo-épidermique, caractérisé en ce qu'il consiste à mettre en contact avec la peau, une composition selon la revendication 5.

1/3

		Collagène IV	Collagène VII	Fibronectine
Extrait de levure	RT	0.97	0.48	1.61
	RE	1.43	0.65	1.93
	% ARNm/témoin	147 %	135 %	120 %

FIG.1

	Intégrines $\beta 1$		Intégrines $\alpha 2$	
Temps d'incubation	Témoin	Extrait de Levure	Témoin	Extrait de Levure
24 heures	100 %	130 %	100 %	193 %
48 heures	100 %	164 %	100 %	230 %

FIG.2

Temps d'incubation	Extrait de Levure				
		Témoin	0.5 %	1 %	2 %
T 1	%	100 %	139 %	88 %	115 %
T 2	%	100 %	140 %	138 %	149 %
T 3	%	100 %	134 %	128 %	129 %

FIG.3

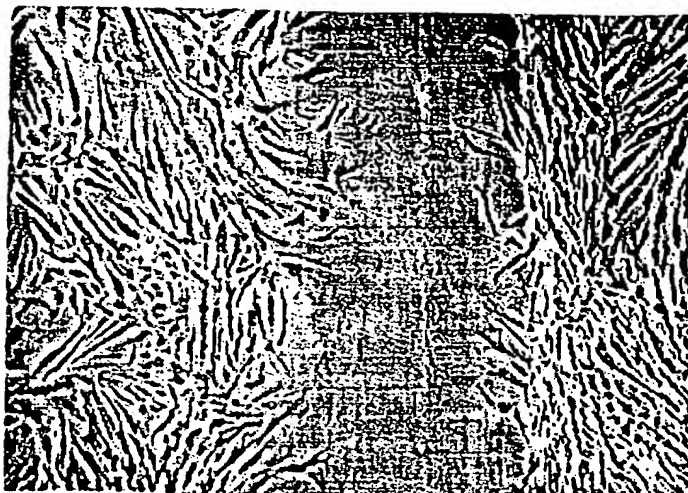


FIG.4A

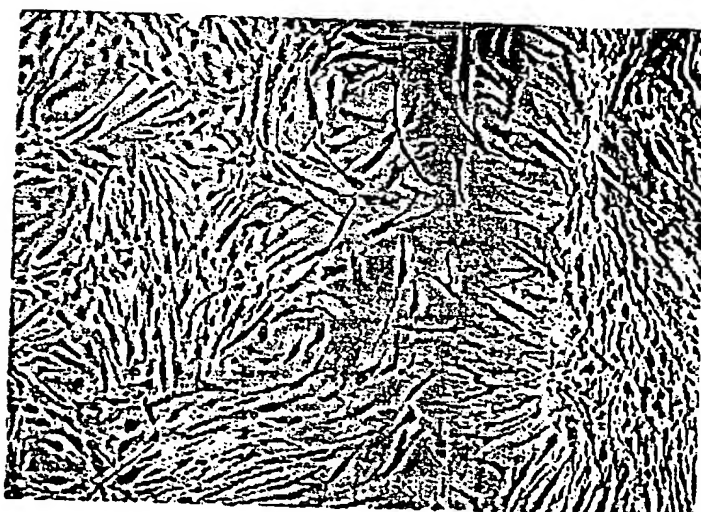


FIG.4B

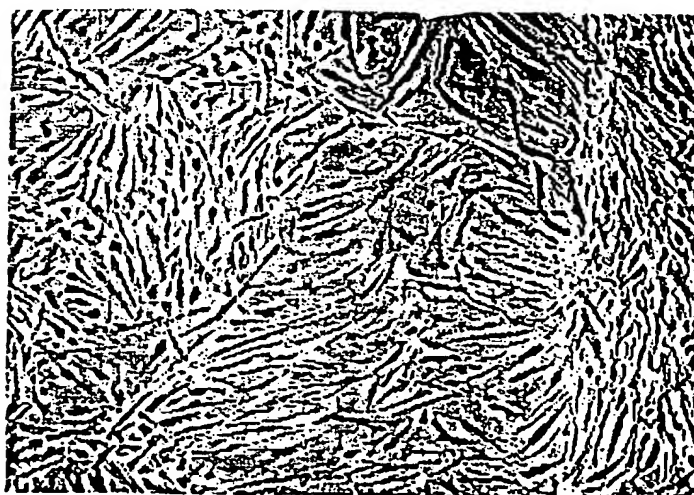


FIG.4C

3/3

Complexité du microrelief en %							
Principe Actif				Placebo			
	J0	J28	$\Delta(J28-J0)$	J0	J28	$\Delta(J28-J0)$	$\Delta\Delta(F0-PL)$
Moyenne	3.73	3.55	-0.18	3.87	4.58	0.71	-0.89
$\Delta \%$	-20						

FIG.5

Complexité de la surface en %							
Principe Actif				Placebo			
	J0	J28	$\Delta(J28-J0)$	J0	J28	$\Delta(J28-J0)$	$\Delta\Delta(F0-PL)$
Moyenne	11.75	8.92	-2.83	8.97	11.63	2.66	-5.49
$\Delta \%$	-38						

FIG.6

Profondeur maximale en mm							
Principe Actif				Placebo			
	J0	J28	$\Delta(J28-J0)$	J0	J28	$\Delta(J28-J0)$	$\Delta\Delta(F0-PL)$
Moyenne	0.313	0.269	-0.044	0.282	0.309	0.027	-0.071
$\Delta \%$	-21						

FIG.7

Volume en mm ³							
Principe Actif				Placebo			
	J0	J28	$\Delta(J28-J0)$	J0	J28	$\Delta(J28-J0)$	$\Delta\Delta(F0-PL)$
Moyenne	0.626	0.507	-0.119	0.585	0.585	-0.001	-0.118
$\Delta \%$	-19						

FIG.8

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 581259
FR 9910152

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	EP 0 695 801 A (SEIWA KASEI KK ;KIRIN BREWERY (JP)) 7 février 1996 (1996-02-07)	1-5
Y	* page 4, ligne 4 - ligne 25; exemple 1 *	6
Y	WO 91 02533 A (LEVIN ROBERT H) 7 mars 1991 (1991-03-07)	6
	* page 1, alinéa 31 - page 2, alinéa 34 *	
X	EP 0 249 435 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 16 décembre 1987 (1987-12-16)	1-5
	* abrégé *	
	* page 2, ligne 42 *	
	* page 3, ligne 35 *	
	* page 3, ligne 49 *	
Y	AU 509 965 B (DAI NIPPON SUGAR MFG CO LTD) 5 juin 1980 (1980-06-05)	1-5
	* le document en entier *	
Y	US 4 698 166 A (DANNER MICHAEL E ET AL) 6 octobre 1987 (1987-10-06)	1-5
	* le document en entier *	
A	US 5 676 956 A (DUFFY JOHN A ET AL) 14 octobre 1997 (1997-10-14)	
	* colonne 3, ligne 23 - ligne 36 *	
A	EP 0 297 457 A (HEYL CHEM PHARM) 4 janvier 1989 (1989-01-04)	
	* le document en entier *	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
17 mars 2000		Smalt, R
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intermédiaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)